铜稳态与疾病研究进展

邱暑婷[1]，邵诗涵[1]，李愉[1]，张盈盈[1]，曹月佳[1]，狄春红[2]，谭晓华[1*]
（1. 杭州师范大学公共卫生学院，杭州 311121；2. 杭州师范大学附属医院，杭州 310015）

摘要：铜（copper，Cu）作为人体不可或缺的必需微量元素，在各类生理生化反应中发挥重要作用。铜死亡（cuproptosis）是一种新提出的调节性细胞死亡方式，不同于已知的细胞凋亡、细胞焦亡、坏死性凋亡、铁死亡等。近年来，在多种癌症中观察到铜稳态（copper homeostasis）的失调。因此，靶向铜进行癌症治疗有可能成为一种新策略、新思路。本文将对铜的基本特性，铜过载或缺乏导致的相关疾病，铜死亡与癌症，以及铜紊乱相关疾病治疗的研究进展进行系统综述。

关键词：铜稳态；铜死亡；肿瘤；

Research progress of copper homeostasis and disease

Shuting Qiu[1], Shihan Shao[1], Yu Li[1], Yingying Zhang, Yuejia Cao, Chunhong Di[2], Xiaohua Tan[1]*

1.School of Public Health, Hangzhou Normal University, Hangzhou, Zhejiang, 311121, China;

2.Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou, Zhejiang, 310015, China
*Corresponding author, E-mail: xiaohuatan@hznu.edu.cn

Abstract: As an indispensable trace element in human body, copper plays an important role in various physiological and biochemical reactions. Cuproptosis is a newly proposed regulatory cell death mode, which is different from the known apoptosis, pyroptosis, necroptosis and ferroptosis. Recently, dysregulation of copper homeostasis has been observed in a variety of cancers. Therefore, targeting copper for cancer therapy may become a new strategy and a new idea. This study will systematic review the fundamental properties of copper, related diseases caused by copper overload or deficiency, the association between cuproptosis and cancer, and the treatment of diseases related to copper disorders.

Key words: copper homeostasis; cuproptosis;cancer;

[1] 基金项目：国家自然科学基金面上项目(81772168)；浙江省自然科学基金项目(LY23H190001)；杭州师范大学研究生科研创新推进项目(2022HSDYJSKY240）
*通讯作者：谭晓华，email：xiaohuatan@hznu.edu.cn

铜作为多个信号传导通路的关键调节因子以及多种酶的辅因子，在各类生理过程中发挥重要作用，如线粒体呼吸、细胞增殖、抗氧化等。当机体内铜稳态失衡，就可能导致疾病的发生，如遗传性疾病（门克斯综合症、威尔逊氏病）、神经退行性疾病（帕金森疾病、朊病毒疾病、亨廷顿病）、癌症等。因此，维持体内铜稳态对于维持健康、控制疾病的发生发展至关重要。2022 年 Tsvetkov 等人发现了一种铜依赖的新型调节性细胞死亡，命名为铜死亡（cuproptosis）[1]。它主要是由于细胞内铜离子与三羧酸循环中的硫辛酰化蛋白结合造成寡聚化，同时伴有铁硫蛋白减少，导致的细胞死亡。铜死亡和肿瘤疾病的发生、发展息息相关，因此，加大对铜死亡的研究可以为各类疾病治疗提供新方向。

本文将围绕铜、铜紊乱导致的相关疾病、铜死亡与癌症以及铜紊乱相关疾病治疗等进行系统综述。

1. 铜的基本特性与代谢

铜是人类社会文明发展过程中最早认识的金属之一，属于过渡元素，位于元素周期表的第四周期，化学符号是 Cu，原子序数为 29，分子量 63.546。因其具有良好的导电性、延展性，常常作为电子类产品的原材料之一[2]。铜在体内的含量约为 100-200mg，广存在于人体各组织和器官当中。生理条件下，以还原型 Cu^{+}和氧化型 Cu^{2+}两种形式存在。铜离子可以作为辅因子与多种蛋白相结合，参与机体能量代谢、抗氧化等多个生理反应[3]。当铜稳态被破坏，就有可能诱导多种疾病的发生。

铜稳态是指人体内的铜在吸收、储存、利用、排泄过程中保持动态平衡。膜转运蛋白、铜酶、铜伴侣等蛋白可以共同调控铜离子的出入及利用。膳食中的铜经十二指肠、小肠吸收，与血清白蛋白、血浆蛋白结合转运至肝脏进行储存[4]。肝脏作为调节铜代谢的主要器官，在维持铜稳态中发挥重要作用。研究表明，铜转运体 1（cu transport protein 1, CTR1）、铜转运体 2（cu transport protein 2, CTR2）、二价金属转运蛋白（divalentmetal-iontransporter-1, DMT1）等蛋白介导铜离子的吸收[5]。其中 CTR1 是哺乳动物的主要铜转运蛋白，研究表明，在 CTR1 敲除小鼠的外周组织中可以观察到由铜缺乏引起的相关症状[6]。循环系统中，铜主要以 Cu^{2+}的形式存在，由于 CTR1 等铜转运体与 Cu^{+}有高亲和力，在进入细胞之前，需要将 Cu^{2+}还原为 Cu^{+}。铜离子经 CTR1 转运进入细胞之后，可以被金属硫蛋白（metallothionein，MT）螯合进行储存，或与相应的铜伴侣蛋白如超氧化物铜伴侣（copper chaperone for superoxide，CCS）、细胞色素 c 氧化酶 17（cytochrome c oxidase 17，COX 17）、抗氧化蛋白 1（antioxidant

1, ATOX1）结合转运至各个器官发挥作用[7]。例如，在细胞质中，CCS 可以将铜离子传递给超氧化物歧化酶 1（superoxide dismutase 1，SOD1），促进二硫键形成从而激活 SOD1 发挥作用[8]。线粒体中，COX17 可以通过细胞色素 c 氧化合成酶 1 （synthesis of cytochrome c oxidase 1, SCO1）和细胞色素 c 氧化合成酶 2 （synthesis of cytochrome c oxidase 2, SCO2）将铜离子传递给细胞色素 c 氧化酶发挥作用[9]。反式高尔基网（trans-Golgi network, TGN）中，ATOX1 将铜离子转移到 ATP7A、ATP7B，并促进铜离子与赖氨酰氧化酶、酪氨酸酶和铜蓝蛋白等铜酶的生物合成[10]。在排泄方面，铜主要通过胆汁经肠道排出，少部分的铜可以通过汗液、尿液等方式排出[11]。

2.铜代谢紊乱相关疾病

机体内铜离子需要时刻保持平衡状态，铜稳态的破坏会伴随各类疾病的发生。例如门克斯综合症（Menkes syndrome）、威尔逊氏病（Wilson's Disease）、肿瘤（cancer）等。

2.1 门克斯综合症

铜作为信号转导因子及多种代谢酶的辅因子，在大脑发育和功能中起到至关重要的作用。门克斯综合症是铜离子缺乏引起的最典型疾病，常被称为神经退行性铜缺乏症[12]。1962 年，第一例门克斯综合症被报道[13]。该疾病多发于男性，主要特征为进行性神经恶化、发育不良、肌张力低下。临床表现包括体重生长受限、色素沉着、儿茶酚胺比率异常、结缔组织变化、神经损伤等[14]。

门克斯综合症是一种 X 染色体隐性遗传性疾病[3]，主要由定位于 Xq21.1 的 ATP 酶铜转运蛋白α（ATPase copper transporting alpha polypeptide, ATP7A）基因突变所引起[15]。ATP7A 是一种铜转运 P 型腺苷三磷酸酶，在除肝脏以外的所有组织中均有表达。正常情况下，ATP7A 可以和 CTR1 协同作用，维持细胞内外铜离子平衡[12]。当 ATP7A 功能受损，就会导致铜离子的高度积累，使其无法通过循环系统转运至其它部位发挥作用[16]。现阶段，门克斯综合征主要通过遗传筛查发现，后续治疗多采用药物干预。研究表明，疾病早期对门克斯综合症进行铜组氨酸治疗，可以看到明显的改善作用[17]。

2.2 威尔逊氏病

威尔逊氏病是由定位于 13q14.3 的 ATP 酶铜转运蛋白β（ATPase copper transporting beta polypeptide, ATP7B）基因突变引起的常染色体隐性遗传性疾病，主要发生在 15-30 岁之间[18]。多数患者出现肝脏、神经功能障碍等症状[19]，其中神经功能障碍主要表现为共济失调、震颤[20]。该疾病主要是由于铜离子排泄受阻，使其在肝脏、肾脏、大脑等组织高度蓄积，最终导致威尔逊氏病的发生[21]。

ATP7B 一方面通过将铜转移至囊泡以穿过顶膜，促进铜的排泄；另一方面，ATOX1 在反式高尔基网（TGN）中将铜提供给 ATP7B,以便铜与血浆铜蓝蛋白等铜酶结合分泌至血液，降低细胞中铜的积累[22]。

现阶段威尔逊氏疾病需要终身治疗，因此，对于该疾病更优的检测、监护及治疗方法还在进一步探索中[23]。目前，对于威尔逊氏病的治疗多侧重于控制铜离子的含量，例如控制饮食摄入，使用螯合剂减少铜离子的吸收或者增加铜离子的排泄以维持体内铜离子的平衡，从而达到控制威尔逊氏病的目的。

在威尔逊氏疾病治疗过程中，早期药物不稳定，但现阶段用于治疗威尔逊氏疾病的四硫代钼酸盐（ammonium tetrathiomolybdate, TTM）已进行多期临床试验，具有低毒、良好的口服生物利用度等优点。TTM 作为公认的铜离子螯合剂，可以有效的促进生物体内铜离子的排泄[17]，以维持铜稳态平衡。

铜离子缺乏或者过载诱发的一系列疾病表明 ATP7A 和 ATP7B 这两种铜转运 ATP 酶对于肝功能、神经系统发育以及其他生理过程至关重要。ATP7A 编码一种带有 1500 个氨基酸的蛋白质[24]，ATP7B 编码 1411 个氨基酸的蛋白质[25]，两个基因的总体序列同源性为 56%，而在 ATP 结合结构域中可以观察到更大的同源性[12]。

2.3 铜代谢紊乱与癌症

《2022 年 AACR 癌症进展报告》中报道，全球癌症病例依旧面临严峻考验[26]。癌症作为全球公共卫生问题之一，其发生发展影响着我们的生活。大量研究表明铜代谢与肿瘤发生发展相关[27]，在肺癌患者中，血清铜离子含量显著高于正常患者[28]，乳腺癌等患者中也出现了血清铜的高表达[29]。动物水平上，表达 SV40 标签的肝癌转基因小鼠血清铜含量明显高于正常小鼠[30]。随着铜与癌症研究的不断深入，铜对癌症发展的重要性受到更多关注。

铜可以与多个信号通路的关键分子相结合，调节肿瘤的生长。例如，铜通过作用于磷酸

肌醇 3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K）-蛋白激酶 B（protein kinase B, PKB）信号通路上的不同分子，以激活下游因子，从而促进肿瘤细胞的生长[31]。血管的生成和肿瘤的发生息息相关，铜可以通过上调白细胞介素（interleukin，IL）、血管内皮生长因子（vascular endothlial growth factor，VEGF）等多种重要的血管生成因子，刺激内皮细胞的增殖，促进血管增生[32]。白介素（IL）可以通过六次跨膜前列腺上皮抗原 4（six transmembrane epithelial antigens of prostate 4，STEAP4）促进细胞对铜的吸收，激活 E3 连接酶，以增强核因子 NF-κB 并且抑制半胱天冬酶 3（caspase3）的活性，最终促进肿瘤细胞的生长[33]。除了高铜会导致癌症的发生，铜水平的下降也与某些肿瘤相关，例如多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞白血病等[27]。

3.铜死亡

3.1 铜死亡基本特征

通过伊利司莫（elesclomol, ES）、双硫仑（disulfiram, DSF） 等铜离子载体将铜离子转移至细胞内，导致铜离子积累引发的细胞死亡被称为"铜死亡"[1]。这是一种新的程序性死亡方式，不能被铁死亡抑制剂、凋亡抑制剂阻断。

现阶段，铜死亡被认为与线粒体呼吸、硫辛酰修饰途径相关。铜与三羧酸循环（tricarboxylic acid cycle, TCA cycle）中的硫辛酰修饰蛋白直接结合，导致硫辛酰化蛋白聚集发生寡聚化，同时伴有铁硫蛋白丢失，最终导致细胞死亡。而硫辛酰修饰主要是一类保守的蛋白水平上的修饰，在哺乳动物仅见于 4 种脱氢酶复合体，其中就包括了三羧酸循环关键酶丙酮酸脱氢酶复合体中的二氢硫辛酰转乙酰基酶（dihydrolipoamide S-acetyltransferase, DLAT）、α-酮戊二酸脱氢酶复合体中的二氢硫辛酰氨转琥珀酰酶（dihydrolipoamide succinyltransferase，DLST）。该项研究中作者还通过全基因组筛选技术发现，铁氧还蛋白 1（ferredoxin 1, FDX1）、硫辛酰合成酶（lipoic acid synthase, LIAS）、二氢硫辛酰胺脱氢酶（dihydrolipoamide dehydrogenase, DLD）、DLAT 等 10 个基因与铜死亡相关，其中包括 7 个正调控基因,3 个负调控基因[1]。例如 Cu^{2+}可以在 FDX1 的作用下变为 Cu^{+}，FDX1 是蛋白质硫辛酰化的关键酶 LIAS 的调控因子[34]，通过敲除 FDX1、LIAS 等基因可以减少铜诱导的细胞死亡[1]。

3.2 铜死亡相关基因在癌症中的作用

大量研究表明，铜死亡在癌症的发生发展中发挥重要作用[35]。铜死亡相关基因（cuproptosis-related genes, CRGs）也可能与肿瘤的发生、预后息息相关。FDX1 作为一种蛋白辅助因子，可以调节物质能量代谢、生物合成等。癌症的发生伴随着代谢的紊乱[36]，生物信息学分析显示，FDX1 在多数癌症中都呈现出低表达，例如甲状腺癌、结肠腺癌[37]。研究发现 FDX1 在泛癌的免疫治疗中具有较高价值，FDX1 的表达与免疫、炎症相关基因的表达也存在一定相关性，FDX1 可以作为潜在的治疗靶点以及相关评估的生物标志物[38]。LIAS 属于硫辛酰合成酶家族[39]，可以调节氧化应激、线粒体能量代谢等过程。研究表明，肿瘤细胞的增殖迁移和血管生成都伴随着低氧诱导因子-1（hypoxia-inducible factor 1, HIF-1）的高表达[40]，LIAS 的突变通过对脯氨酸羟基酶（proline hydroxylase, PHDs）的活性进行抑制，以激活 HIF-1 的活性，从而促进肿瘤的发生发展[41]。DLAT 作为丙酮酸脱氢酶复合体（PDH complex）的 E2 亚基，在三羧酸循环中发挥重要作用。有研究表明胃癌细胞中 DALT 表达量上调，促进了乙酰辅酶 A 的生成，为肿瘤细胞的生长提供能量[42]。总之，DALT 可以通过调节糖酵解、三羧酸循环等多个途径促进肿瘤的生长。综上， FDX1、LIAS、DLAT 等都是铜死亡的关键基因，未来对于铜死亡相关基因的有效调控有望成为癌症治疗的潜在靶点。

4. 铜代谢紊乱相关疾病治疗及其研究进展

调控铜代谢在铜紊乱相关疾病的治疗中发挥重要作用[43]。传统铜离子螯合剂包括 TTM、吡咯烷二硫代甲酸铵 （1-Pyrrolidinecarbodithioic acid, PDTC）、氯碘羟喹（Clioquinol, CQ）、环对苯二甲酸丁二醇酯二聚体（1,4-Butanediol-terephthaloyl chloride cyclic dimer, PBT2）等。铜离子螯合剂通过多个机制来调节铜稳态。例如 PDTC 作为核因子 NF-κB 的抑制剂，可以螯合铜离子，对蛋白酶的活性进行抑制，激活相关通路，调节铜稳态，达到对神经系统的保护作用[44]。CQ 是一种 8-羟基喹啉，它对铜具有中等亲和力。CQ 治疗可以抑制β-淀粉样蛋白（Aß）聚集和活性氧的水平，实验表明给予 Tg2576 小鼠 CQ 治疗 9 周后，脑组织中β-淀粉样蛋白沉积得到明显改善[45]。8-羟基喹啉类似物 PBT2 是由 CQ 进一步开发出来的一种药物，研究表明给予 PBT2 治疗后，短时间内显著降低 AD 转基因鼠脑内β-淀粉样蛋白水平[46]。此外，Brewer 和 Merajver 在 20 世纪 90 年代就首次明确了 TTM 作为铜离子螯合剂的抗癌作用[47]。TTM 可以通过调控血管生成、肿瘤运动等过程，达到抑制肿瘤细胞发生、发展的目

的[48]。随着研究的不断深入，发现 TTM 可以通过下调 HIF-1α、抑制 NF-κB 的活性等通路起到抗癌作用[17]。此外，TTM 的抗癌作用已经在多个模型中进行研究，临床相关研究中发现，相较于 TTM 单独使用，联合使用其他抗血管药物对肾癌患者有更好的治疗作用[49]。现阶段，TTM、CQ、PBT2 等铜离子螯合剂广泛用于治疗铜离子相关疾病，尤其是威尔逊氏病的治疗。在维持铜稳态方面，除了使用铜离子螯合剂，还可以通过其他方式对铜离子进行调节[50]，例如通过调节铜离子载体的含量以抑制血管的生成[51]。当铜缺乏时，伊利司莫、双硫仑等铜离子载体可以将细胞外的铜转运至细胞内以满足铜离子所需[52]。

5.结论与展望

铜作为必需微量元素，参与多种信号通路调控，机体内铜稳态平衡对于维持正常生理生化功能至关重要。铜离子过载或缺乏都有可能引起氧化应激等反应，从而导致细胞死亡。铜离子螯合剂在降低细胞内外铜离子水平，维持机体平衡中发挥重要作用；铜离子载体可将铜转运至细胞内，以满足机体所需。威尔逊氏疾病、癌症、神经退行性疾病、心血管疾病中都伴随着铜离子的过载，这提示铜代谢可以作为多种吧疾病治疗的潜在靶点。2022 年新发现的铜死亡，是一种全新的死亡方式，相关机制还有待研究[53]。目前还没有明确的生物标志物可以对铜死亡相关疾病进行明确诊断，这使得铜死亡与相关病理机制的探索受到限制。同时该研究阐明了铜死亡与线粒体代谢存在一定联系，为探讨铜如何诱导细胞死亡提供了新的思路。基于铜过载发生在各类癌症当中，推测铜死亡相关基因和癌症可能存在一定联系，因此加强对铜相关基因的探索，可以为铜相关疾病的治疗提供方向。而随着人工智能，生物信息学分析等技术的不断革新，对于铜相关疾病的治疗以及相关药物的研究变得更加深入，但安全性、有效性还需要长期实验进行验证。

参考文献：

1. Tsvetkov, P., et al., *Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins.* Science, 2022. **375**（6586）: p. 1254-1261.
2. Mitra, D., E.T. Kang, and K.G. Neoh, *Antimicrobial Copper-Based Materials and Coatings: Potential Multifaceted Biomedical Applications.* ACS Appl Mater Interfaces, 2020. **12**（19）: p. 21159-21182.
3. 刘骏达, et al., *铜死亡与铜代谢相关疾病研究进展.* 江苏大学学报（医学版）, 2022. **32**（04）: p. 318-325.
4. Linder, M.C., et al., *Copper transport.* The American Journal of Clinical Nutrition, 1998. **67**（5）: p. 965S-971S.

5. Wee, N.K.Y., et al., *The mammalian copper transporters CTR1 and CTR2 and their roles in development and disease.* The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2013. **45**（5）: p. 960-963.
6. Nose, Y., B.E. Kim, and D.J. Thiele, *Ctr1 drives intestinal copper absorption and is essential for growth, iron metabolism, and neonatal cardiac function.* Cell Metab, 2006. **4**（3）: p. 235-44.
7. Linder, M.C. and M. Hazegh-Azam, *Copper biochemistry and molecular biology.* Am J Clin Nutr, 1996. **63**（5）: p. 797s-811s.
8. Boyd, S.D., et al., *Quantifying the Interaction between Copper-Zinc Superoxide Dismutase（Sod1） and its Copper Chaperone （Ccs1）.* J Proteomics Bioinform, 2018. **11**（4）.
9. Leary, S.C., et al., *Human SCO1 and SCO2 have independent, cooperative functions in copper delivery to cytochrome c oxidase.* Hum Mol Genet, 2004. **13**（17）: p. 1839-48.
10. Xue, Q., et al., *Copper metabolism in cell death and autophagy.* Autophagy, 2023. **19**（8）: p. 2175-2195.
11. Tapiero, H., D.M. Townsend, and K.D. Tew, *Trace elements in human physiology and pathology. Copper.* Biomedicine & Pharmacotherapy, 2003. **57**（9）: p. 386-398.
12. Kodama, H., C. Fujisawa, and W. Bhadhprasit, *Inherited copper transport disorders: biochemical mechanisms, diagnosis, and treatment.* Curr Drug Metab, 2012. **13**（3）: p. 237-50.
13. Menkes, J.H., et al., *A sex-linked recessive disorder with retardation of growth, peculiar hair, and focal cerebral and cerebellar degeneration.* Pediatrics, 1962. **29**: p. 764-79.
14. Guthrie, L.M., et al., *Elesclomol alleviates Menkes pathology and mortality by escorting Cu to cuproenzymes in mice.* Science, 2020. **368**（6491）: p. 620-625.
15. Kuang, F., et al., *Oxidative Damage and Antioxidant Defense in Ferroptosis.* Frontiers In Cell and Developmental Biology, 2020. **8**: p. 586578.
16. Kaler, S.G., *Diagnosis and therapy of Menkes syndrome, a genetic form of copper deficiency.* Am J Clin Nutr, 1998. **67**（5 Suppl）: p. 1029s-1034s.
17. Kim, K.K., et al., *Tetrathiomolybdate inhibits mitochondrial complex IV and mediates degradation of hypoxia-inducible factor-1α in cancer cells.* Sci Rep, 2015. **5**: p. 14296.
18. Brewer, G.J., *The promise of copper lowering therapy with tetrathiomolybdate in the cure of cancer and in the treatment of inflammatory disease.* J Trace Elem Med Biol, 2014. **28**（4）: p. 372-8.
19. Bandmann, O., K.H. Weiss, and S.G. Kaler, *Wilson's disease and other neurological copper disorders.* Lancet Neurol, 2015. **14**（1）: p. 103-13.
20. Lorincz, M.T., *Neurologic Wilson's disease.* Ann N Y Acad Sci, 2010. **1184**: p. 173-87.
21. Gitlin, J.D., *Wilson disease.* Gastroenterology, 2003. **125**（6）: p. 1868-77.
22. Shribman, S., et al., *Wilson's disease: update on pathogenesis, biomarkers and treatments.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2021. **92**（10）: p. 1053-1061.
23. Moini, M., U. To, and M.L. Schilsky, *Recent advances in Wilson disease.* Transl Gastroenterol Hepatol, 2021. **6**: p. 21.
24. Vulpe, C., et al., *Isolation of a candidate gene for Menkes disease and evidence that it encodes a copper-transporting ATPase.* Nat Genet, 1993. **3**（1）: p. 7-13.
25. Bull, P.C., et al., *The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene.* Nat Genet, 1993. **5**（4）: p. 327-37.

26. Williams, P.A., S.K. Zaidi, and R. Sengupta, *AACR Cancer Progress Report 2022: Decoding Cancer Complexity, Integrating Science, and Transforming Patient Outcomes.* Clin Cancer Res, 2022. **28**（19）: p. 4178-4179.
27. Gupte, A. and R.J. Mumper, *Elevated copper and oxidative stress in cancer cells as a target for cancer treatment.* Cancer Treat Rev, 2009. **35**（1）: p. 32-46.
28. Wang, W., et al., *Serum Copper Level and the Copper-to-Zinc Ratio Could Be Useful in the Prediction of Lung Cancer and Its Prognosis: A Case-Control Study in Northeast China.* Nutr Cancer, 2021. **73**（10）: p. 1908-1915.
29. Kaiafa, G.D., et al., *Copper levels in patients with hematological malignancies.* Eur J Intern Med, 2012. **23**（8）: p. 738-41.
30. Pousset, D., et al., *High levels of ceruloplasmin in the serum of transgenic mice developing hepatocellular carcinoma.* Eur J Biochem, 2001. **268**（5）: p. 1491-9.
31. Guo, J., et al., *Copper Promotes Tumorigenesis by Activating the PDK1-AKT Oncogenic Pathway in a Copper Transporter 1 Dependent Manner.* Adv Sci （Weinh）, 2021. **8**（18）: p. e2004303.
32. Jiang, Y., et al., *Copper-induced tumor cell death mechanisms and antitumor theragnostic applications of copper complexes.* Nanomedicine （Lond）, 2022. **17**（5）: p. 303-324.
33. 刘鉴霄, et al., *铜稳态失调与消化系统肿瘤相关性的研究进展.* 中国普外基础与临床杂志: p. 1-7.
34. Yang, L., et al., *Ferredoxin 1 is a cuproptosis-key gene responsible for tumor immunity and drug sensitivity: A pan-cancer analysis.* Front Pharmacol, 2022. **13**: p. 938134.
35. 唐钰涵, et al., *铜死亡相关基因在肿瘤中的研究进展.* 肿瘤学杂志: p. 1-5.
36. Hanahan, D., *Hallmarks of Cancer: New Dimensions.* Cancer Discov, 2022. **12**（1）: p. 31-46.
37. Zhang, Z., et al., *FDX1 can Impact the Prognosis and Mediate the Metabolism of Lung Adenocarcinoma.* Front Pharmacol, 2021. **12**: p. 749134.
38. Zhao, Q. and T. Qi, *The implications and prospect of cuproptosis-related genes and copper transporters in cancer progression.* Front Oncol, 2023. **13**: p. 1117164.
39. Krishnamoorthy, E., et al., *Homology modeling of Homo sapiens lipoic acid synthase: Substrate docking and insights on its binding mode.* J Theor Biol, 2017. **420**: p. 259-266.
40. Hajizadeh, F., et al., *Hypoxia inducible factors in the tumor microenvironment as therapeutic targets of cancer stem cells.* Life Sci, 2019. **237**: p. 116952.
41. Burr, S.P., et al., *Mitochondrial Protein Lipoylation and the 2-Oxoglutarate Dehydrogenase Complex Controls HIF1α Stability in Aerobic Conditions.* Cell Metab, 2016. **24**（5）: p. 740-752.
42. Goh, W.Q., et al., *DLAT subunit of the pyruvate dehydrogenase complex is upregulated in gastric cancer-implications in cancer therapy.* Am J Transl Res, 2015. **7**（6）: p. 1140-51.
43. McAuslan, B.R. and W. Reilly, *Endothelial cell phagokinesis in response to specific metal ions.* Exp Cell Res, 1980. **130**（1）: p. 147-57.
44. Zhang, H., J.S. Wu, and F. Peng, *Potent anticancer activity of pyrrolidine dithiocarbamate-copper complex against cisplatin-resistant neuroblastoma cells.* Anticancer Drugs, 2008. **19**（2）: p. 125-32.
45. Cherny, R.A., et al., *Treatment with a Copper-Zinc Chelator Markedly and Rapidly Inhibits β-Amyloid Accumulation in Alzheimer's Disease Transgenic Mice.* Neuron, 2001. **30**（3）: p. 665-676.

46. Adlard, P.A., et al., *Rapid restoration of cognition in Alzheimer's transgenic mice with 8-hydroxy quinoline analogs is associated with decreased interstitial Abeta.* Neuron, 2008. **59**（1）: p. 43-55.
47. Brewer, G.J., et al., *Treatment of metastatic cancer with tetrathiomolybdate, an anticopper, antiangiogenic agent: Phase I study.* Clin Cancer Res, 2000. **6**（1）: p. 1-10.
48. Kumar, P., et al., *Tetrathiomolybdate inhibits head and neck cancer metastasis by decreasing tumor cell motility, invasiveness and by promoting tumor cell anoikis.* Mol Cancer, 2010. **9**: p. 206.
49. Redman, B.G., et al., *Phase II trial of tetrathiomolybdate in patients with advanced kidney cancer.* Clin Cancer Res, 2003. **9**（5）: p. 1666-72.
50. Karginova, O., et al., *Inhibition of Copper Transport Induces Apoptosis in Triple-Negative Breast Cancer Cells and Suppresses Tumor Angiogenesis.* Mol Cancer Ther, 2019. **18**（5）: p. 873-885.
51. Yee, E.M.H., et al., *Dextran-Catechin inhibits angiogenesis by disrupting copper homeostasis in endothelial cells.* Sci Rep, 2017. **7**（1）: p. 7638.
52. Zhang, H., et al., *Disulfiram treatment facilitates phosphoinositide 3-kinase inhibition in human breast cancer cells in vitro and in vivo.* Cancer Res, 2010. **70**（10）: p. 3996-4004.
53. 梁欣奕, et al., *铜死亡的作用机制及抗肿瘤研究进展.* 中医学报: p. 1-9.